

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS-CRETEIL

ANNEE 1970

N°

8

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(DIPLOME D'ETAT)

Par monsieur GAUBERT Roger

Né le : 2 septembre 1936

•E-H-P•

PRESENTÉE ET SOUTENUE LE :

Syndrome de **WERNER**
et ses **COMPLICATIONS CARDIO-VASCULAIRES .**
A PROPOS D'UN CAS.

Président de Thèse : M. le Pf. **P-Y. HATT.**

FACULTE de MEDECINE de PARIS - CRETEIL

Année 1970

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

monsieur GAUBERT Roger

né le 2 septembre 1936

Externe des Hôpitaux de Paris

Syndrome de Werner

et ses complications cardio-vasculaires

A propos d'un cas.

Vu, le Président de Thèse, monsieur le Professeur HATT, P.Y.



A mon père,
à qui je dois tant,
je lui dédie ce travail.

A ma mère,
qu'elle trouve ici
l'expression de toute ma tendresse

A tous ceux qui me sont chers.

A mon Président de thèse,

Monsieur le Professeur H A T T,
Médecin des Hôpitaux de Paris,

J'ai fait dans votre service
mes premiers pas en cardiologie.
Vous avez su me donner le goût
de cette discipline, difficile
mais passionnante.

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites
en acceptant de présider cette thèse.

A monsieur le Docteur ABASTADO,

Ancien Interne Lauréat des Hôpitaux de Paris,
Ancien Chef de Clinique à la faculté de Médecine
de Paris,

Avec ma reconnaissance et mes remerciements
pour tout ce qu'il m'a appris,
Amicalement.

Aux

Docteur GOGLIN,

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris,

Ancien Chef de Clinique à la Faculté

de Médecine de Paris,

Docteur LAUDRAIN,

Cardiologue diplômé de la Faculté de Médecine de Paris,

Docteur MEVEL,

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris,

Cardiologue diplômé de la Faculté de Médecine de Paris

Avec mes remerciements et toute mon amitié.

Au Docteur PARAF,

Médecin des Hôpitaux de Paris.

Je n'oublierai pas la bienveillance avec laquelle vous m'avez
reçu dans votre service,
et vous prie d'accepter mes vifs remerciements.

Au Professeur Agrégé RANTUREAU,

Avec mes remerciements,

Amicalement.

Au Docteur Serge LUBIN,
Externe des Hôpitaux de Paris,
Avec toute mon amitié.

A mes maîtres de l'externat,

Docteur SOMIA,
Docteur BARDIAUX,
Professeur BARIETY,
Professeur DUBOST,
Professeur BOUVERAIN.

S Y N D R O M E D E W E R N E R .

=====

ET SES COMPLICATIONS CARDIO-VASCULAIRES

=====

A PROPOS D'UN CAS.

=====

HISTORIQUE

=====

En 1904, Otto WERNER, ophtalmologiste à Kiel, rapporte dans sa thèse de doctorat, l'observation de deux frères et deux soeurs, présentant une cataracte associée à une sclérodermie.

Ces sujets de petite taille, ont un aspect prématurément sénile accentué par une canitie. Des troubles endocriniens (insuffisance génitale) et une artériosclérose précoce s'ajoutent à ce tableau.

L'enfance et l'adolescence ont été normales. Ces manifestations ont apparu progressivement, dans la deuxième décade de la vie.

L'auteur les interprète comme une dysplasie ectodermique touchant la peau et le cristallin.

WERNER lui-même rapproche ses observations de celles des malades décrits par ROTHMUND, ophtalmologiste munichois, en 1868. Mais, il s'agissait d'enfants originaires de trois villages d'une vallée bavaroise isolée et issus de parents consanguins. Les lésions cutanées, à type d'atrophie réticulée avec télangiectasies, avaient débuté vers l'âge de 6 mois au visage. Elles s'associaient à une cataracte apparue entre 3 et 6 ans.

Les travaux originaux de ces deux auteurs, surtout ceux de WERNER, restent longtemps mal connus.

Des observations tout à fait superposables sont publiées dans la littérature médicale, surtout germanique et française.

Mais ces observations, dispersées, sont rapportées sous le titre de "sclérodermie avec cataracte". (VOSSIUS, GUILLAIN et coll., KREBS et coll., HASHIMOTO, EGUCHI).

Ou bien ces malades sont étiquetés "syndrome de Rothmund", tels les trois malades de FLANDIN et POUMEAU dont la description évoque sans aucun doute un syndrome de Werner.

En 1934, OPPENHEIM et KUGEL publient les deux premiers cas diagnostiqués aux États-Unis. Ils attirent à nouveau l'attention sur l'incidence familiale surtout dans la fratrie et sur la consanguinité fréquente des ascendants chez lesquels on peut observer des formes frustres.

Ils rapportent la première autopsie.

Mais surtout ils séparent nettement du syndrome de Rothmund l'affection polydysplasique familiale décrite par WERNER et proposent de lui donner le nom de syndrome de WERNER.

En 1946, dans une importante monographie, THANNHAUSER publie quatre nouvelles observations. Il approuve l'individualisation du syndrome de Werner, nouvelle entité clinique.

Il s'attache à démontrer que les lésions cutanées sont différentes de celles de la sclérodermie cliniquement et histologiquement. Il propose l'appellation descriptive de "dermatose hérédo-familiale atrophique avec ulcères cutanés".

Enfin, il remarque la fréquence du diabète dont il fait un signe essentiel.

Il pense que le syndrome de Werner est une maladie héréditaire due à un ou plusieurs défauts des "germ plasm".

WATDER, en 1949, collige 46 observations dans la littérature.

Depuis 15 ans, les observations se sont multipliées.

PETROHELOS, en 1963, en dénombre 114.

Les observations les plus récentes insistent davantage sur le vieillissement prématuré de ces malades, l'importance de l'artériosclérose et des diverses manifestations cardiovasculaires. Citons les observations de DJ MATTEO et coll., et de NORMAN MAKOUS et coll..

Mais actuellement, les auteurs se préoccupent surtout de l'étiologie du syndrome de Werner. Ces recherches se font dans plusieurs directions : étude du métabolisme endocrinien, étude du caryotype. Cependant, comme nous le verrons, ces travaux n'ont pas apporté encore les résultats espérés.

NOTRE OBSERVATION
=====

L'histoire de Madame L..., 46 ans, est la suivante :

- Dans ses antécédents, on note une chorée de Sydenhom, à l'âge de six ans dont elle ne garde aucune séquelle neurologique.

- Aucuns antécédents cardio-vasculaires familiaux.

- A partir de novembre 1967, apparition à la marche d'une douleur rétro-sternale haute, violente, n'imposant cependant pas l'arrêt complet, mais persistant tant que dure la marche et cédant en cinq minutes au repos.

Notre malade a donc, au cours de l'hiver 1967-1968 plusieurs crises sténocardiques d'effort.

Le 15 novembre 1967, à la demande de son Médecin, un tracé électrocardiographique est réalisé, montrant :

- 1° Rythme sinusal
- 2° Axé de QRS à + 30°
- 3° T3 négatif
- 4° sT sous-dénivelé, convexe en haut avec T positif, symétrique et jonction du segment sT-T raide en D1, D2, D3 et de V3 à V6. On lui prescrit alors de la Trinitrine.

L'angor d'effort augmente tant en fréquence qu'en intensité et le 2 janvier 1968 apparition d'une sensation d'étouffement avec grésillement laryngé, et d'une note douloureuse rétro-sternale, mais tout à fait supportable.

Son médecin devant ce tableau d'oedème pulmonaire l'hospitalise.

A l'entrée dans le service, la malade a un état de choc et un oedème pulmonaire manifeste.

L'electrocardiogramme montre un flutter auriculaire 2 sur 1.

Sous traitement déplétif, digitalique et anticoagulant, l'état s'améliore rapidement et le diagnostic de nécrose myocardique, évoqué d'emblée, se confirme le soir même par un tracé montrant :

- Retour au rythme sinusal
- Q3 et Q2 avec aspect QS de V1 à V4 avec ST sous-dénivélé, et en V5 image marginale.

Les S. G. O. T. sont augmentées à des taux significatifs.

L'évolution de cet infarctus du myocarde septal profond est ensuite simple.

L'auscultation cardiaque nous permet de porter le diagnostic de maladie mitro-aortique. En effet, on trouve :

1°) Un choc de pointe dans le cinquième espace intercostal gauche en dehors de la ligne mamelonnaire,

2°) Un souffle holosystolique râpeux, d'intensité 2/6°, apexien, irradiant haut dans l'aisselle où il est d'1/6°,

3°) Un souffle diastolique d'intensité 2/6° maximum au troisième espace intercostal gauche.

La radiographie pulmonaire montre un coeur augmenté de volume (V2) avec un arc inférieur gauche bombé, pas de débord droit, pas de grosses artères pulmonaires. Les clichés en oblique confirment l'augmentation de volume du ventricule gauche.

Cette maladie mitro-aortique était bien tolérée puisque notre malade pouvait encore monter trois étages avec une charge, sans s'arrêter, au cours de l'année 1967.

Il aurait pu, donc, s'agir d'une histoire relativement banale, si nous n'avions remarqué l'existence de troubles morphologiques chez cette femme de petite taille (1 m 45) qui nous ont fait évoquer une Progeria de l'adulte.

En effet, notre malade a :

1°) Des troubles morphologiques : petite taille, doigts d'aspect scléro-dermique,

2°) Des anomalies cutanées : peau atrophique, infiltrée et adhérent au plan profond, plaques de leucodermie, télangectasies du visage, formations cornées de la plante des pieds. La biopsie cutanée n'a malheureusement pu être faite.

3°) Des troubles des phanères : alopecie, poils peu fournis.

4°) Une cataracte gauche.

5°) Des troubles endocriniens :

- ménopausée à 38 ans
- insuffisance surrénale biologique (les 17 céstéroïdes sont à 3 mg/24 heures et les 17 hydroxystéroïdes à 2 mg/24 heures
- diabète léger décelé par l'hyperglycémie provoquée par voie veineuse.

6°) Troubles laryngés : voix monocorde.

7°) Ostéoporose vertébrale.

8°) Et surtout les clichés radiologiques nous permettent de découvrir des calcifications fines, régulières, de la crosse aortique et des artères iliaques externes.

9°) Un caractère héréditaire est possible, car un de ses frères est diabétique, et, une de ses grand-mères était très petite.

10°) Les examens complémentaires nous ont montré :

a) le bilan lipidique perturbé :

- . lipides totaux : 9 g/l
- . cholestérol total : 3,80 g/l
- . triglycerides : 1,95 g/l

b) le Bordet-Wasserman est négatif ainsi que le Nelson.

c) les anti-streptolysines sont normales.

d) la vitesse de sédimentation est moyennement accélérée.

e) le bilan phospho-calcique est normal.

AU TOTAL.

Il s'agit d'une femme de 46 ans, qui a une valvulopathie mitro-aortique bien tolérée et une insuffisance coronarienne depuis novembre 1967 qui a commencé à se manifester par des crises d'angor d'effort.

Le 2 janvier 1968, elle fait un infarctus du myocarde septal profond révélé par un flutter auriculaire 2/1 et une insuffisance ventriculaire gauche aigue.

A cette occasion, nous portons alors le diagnostic de Progeria de l'Adulte ou Syndrome de Werner.

ASPECT GENERAL DES MALADES.

=====

L'aspect général des malades est monomorphe.

Ce sont des gens de petite taille : 1 m 45 chez la femme, 1 m 55 chez l'homme en moyenne, parfois aux limites du nanisme ; ils sont frêles et rabougris.

La sénilité précoce, qui a valu au syndrome de Werner l'appellation de "progeria de l'adulte", est accentuée par la canitie et l'aspect atrophique de la peau. Ces malades paraissent avoir 15 ou 20 ans de plus que leur âge réel.

Prématurément vieillards, ils ont parfois quelque chose de bizarrement infantile, leur donnant l'apparence de "petit vieillard jeunet".

Leur silhouette dysharmonieuse est aussi très évocatrice avec leur tronc plutôt massif et même adipeux contrastant avec des membres grêles et décharnés.

LESIONS DE LA PEAU - ATTEINTE ASSOCIEE

DU TISSU SOUS-CUTANE ET MUSCULAIRE

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Les manifestations cutanées du syndrome de Werner sont certainement l'élément le plus constant de la symptomatologie.

Ces modifications cutanées sont très progressives. Elles deviennent cliniquement évidentes après l'apparition de la canitie et de la cataracte. Mais leur début réel est, en fait, bien plus précoce : il a souvent lieu au moment de la puberté.

La topographie en est très caractéristique.

Elles siègent d'abord au niveau des pieds, des chevilles et du tiers inférieur des jambes. C'est là qu'elles seront le plus marquées.

Elles sont moins importantes aux membres supérieurs, aux avant-bras et aux mains.

Le visage est intéressé plus tardivement et sur un mode mineur.

Mais sur le tronc, la peau reste presque indemne.

Membres inférieurs :

Peu à peu et sans aucun phénomène inflammatoire, la peau se tend sur les jambes et les pieds. Elle y adhère de plus en plus étroitement.

Blanche, cireuse, marmoréenne, elle a seulement une teinte rougeâtre parfois lilacée aux extrémités.

Elle perd son élasticité, on ne peut la plisser, elle devient luisante, lisse, mais quelquefois finement écaillée ou même lamelleuse, siège d'épidermo-dermite prurigineuse.

Les poils sont absents, la sudation réduite.

C'est l'aspect de "membres de cadavre congelé". La jambe et le pied paraissent un bloc cireux, sans vie, momifié. L'état de tension de la peau ne permet pas de palper les muscles et les tendons. Il est souvent difficile d'apprécier les pulsations des artères tibiales postérieures et pédieuses.

Des déformations importantes du pied apparaissent avec points d'appui anormaux sur lesquels se développent des callosités circonscrites, épaisses, hyperkératosiques, souvent douloureuses.

Elles siègent à la plante du pied, sous le gros orteil, sous la tête des 1er et 5ème métatarsiens, au talon, parfois aussi sur le tendon d'Achille.

Un hallux valgus, très prononcé vient fréquemment aggraver la statique du pied.

Les orteils paraissent "rentrener dans le pied comme les cornes de l'escargot dans sa tête" écrit LAUGIER.

10 à 15 ans en moyenne après l'apparition des premières lésions cutanées, des ulcères de jambe vont apparaître, en général à l'emplacement d'une callosité hyperkératosique, qui s'est éliminée spontanément ou a été enlevée par le malade ou le pédicure.

Membres supérieurs :

Des modifications semblables y apparaissent mais elles sont plus tardives et moins importantes.

L'amyotrophie est plus discrète, intéressant les mains et les avant-bras, l'éminence thénar se réduit, le gril des métacarpiens est anormalement visible.

La peau n'adhère pas aux plans sous-jacents, comme aux membres inférieurs. Elle est fine, atrophique, un peu fripée elle a perdu son élasticité.

Visage :

La peau y est fine, fripée, nettement atrophique, souvent profondément ridée autour de la bouche. Le plus souvent ce visage est amaigri, le tissu sous-cutané est réduit, on note une amyotrophie discrète.

Le nez en bec, mince, aigu, le menton étroit, et pointu, tranchent dans ce petit visage rabougri. C'est l'aspect "tête d'oiseau" décrit dans la littérature.

LA CANITIE.

La canitie est également un élément caractéristique du syndrome de Werner.

Ici, les cheveux grisonnent précocément et THANNHAUSER les compare de façon pittoresque et imagée à des "poils de souris dénutrie".

Là, ils sont blancs comme neige, surprenant chez un adulte jeune.

Elle s'accompagne souvent d'une alopélie diffuse mais incomplète. Les cheveux sont secs, fins, rares. Quel quefois, cet aspect clairsemé prend le pas sur la canitie. Lorsque le blanchiment des cheveux fait défaut, elle en représente en quelque sorte l'équivalent.

La canitie est une des manifestations les plus précoces du syndrome de Werner : avant 20 ans en général ; à 8 ans et à 12 ans dans deux observations d'OLPENHEIM et KUGEL. Elle précède les manifestations cutanées et la cataracte. On peut donc penser qu'elle n'apparaîtra certainement pas chez la plupart des malades à la chevelure normale. Cependant, il est des cas assez rares où la canitie est relativement tardive, de 30 à 40 ans.

Enfin, il suffit de revoir les arbres généalogiques de quelques malades pour se rendre compte que la canitie peut tout comme la cataracte exister isolément dans l'ascendance ou dans la fratrie chez des sujets apparemment indemnes de toute autres manifestations de syndrome de Werner.

La pilosité est, par ailleurs, peu développée, mais ici l'hypogonadisme fréquent chez ces malades joue certainement un rôle.

Les poils axillaires sont très discrets, ainsi que les poils pubiens, "raides comme des soies" ; quelquefois ces derniers sont, chez les hommes, à répartition féminine.

MANIFESTATIONS OCULAIRES.

La cataracte juvénile de type endocrinien est la plus fréquente de ces manifestations.

Elle vient ajouter un élément de plus à l'aspect de ces malades au visage rabougri, au nez busqué chaussé de lunettes aux verres correcteurs épais.

La cataracte du syndrome de Werner répond aux critères des cataractes endocriniens :

- elle se développe chez des sujets jeunes,
- elle est bilatérale,
- les opacités se développent et évoluent en surface de la lentille,
- elles s'associent aux troubles endocriniens (hypogonadisme surtout) presque constants chez ces malades.

C'est, en effet, une cataracte juvénile développée le plus souvent dans la deuxième décade de la vie.

Bien que juvénile, elle est tout de même beaucoup moins précoce que dans le syndrome de Rothmund, où elle se constitue habituellement entre 4 et 7 ans et a une évolution rapide.

La bilatéralité de la cataracte est la règle. Il arrive souvent qu'un oeil soit atteint d'abord, ou atteint plus que l'autre, mais rapidement, l'atteinte devient bilatérale et souvent symétrique.

L'évolution de cette cataracte est relativement lente puisque la maturité se fait en 2 à 12 ans. C'est un caractère différentiel que nous avons déjà signalé avec la cataracte du syndrome de Rothmund d'évolution rapide.

Le diabète et la sénilité précoce interviennent certainement comme facteurs aggravants dans l'évolution de la cataracte du syndrome de Werner, mais ils ne sont pas la cause directe de cette cataracte et n'en expliquent pas le déterminisme (PERLOFF et PHELPS).

L'extraction de la cataracte dans le syndrome de Werner a un pronostic réservé en raison des complications post-opératoires qui peuvent survenir (RUDMILLER et ANDERSON,

Pour terminer, rappelons que l'artériosclérose si fréquente dans le syndrome de Werner interesse aussi les vaisseaux rétiniens. Lorsque l'examen du fond d'oeil n'est pas rendu impossible par une cataracte évoluée, on observe donc une sclérose plus ou moins intense des artères rétiniennes.

MANIFESTATIONS LARYNGEES.

=====

C'est VOSSIUS, en 1920, qui, le premier, a attiré l'attention sur ces modifications de la voix.

Le plus souvent, la voix devient aigüe, haut-perchée, sans expression, ou même discordante.

Chez les hommes, quelquefois, on dirait que la voix n'a pas mué.

Plus rarement, la voix devient rauque.

PSYCHISME.

Le psychisme est rarement tout à fait normal chez les malades atteints de syndrome de Werner.

Quelquefois, les troubles psychiques sont évidents :

- infantilisme,
- névropathie avec tentative de suicide (chez un malade de RUD),
- et même manifestations schizoïdes nécessitant l'internement (MAEDER, PETROHELOS).

L'intelligence est habituellement normale, mais certains auteurs rapportent au contraire quelques cas de débilité mentale plus ou moins prononcée (THANNHAUSER, KNAP).

SIGNES ENDOCRINIENS.

Des troubles endocriniens existent presque toujours chez les malades atteints de syndrome de Werner.

Ces troubles peuvent intéresser plusieurs glandes endocrines, en général un hypofonctionnement :

- ces malades présentent surtout un hypogénitalisme ;
- le diabète sucré n'est pas rare ;
- mais les autres manifestations endocriniennes sont très inconstantes.

L'HYPOGONADISME :

Déjà décrit par WERNER chez les deux soeurs de la famille K..., il est retrouvé par de nombreux auteurs.

- Chez les femmes : les menstruations apparaissent parfois durant très peu d'années.

Parfois, l'hypogénitalisme est plus discret et se manifeste simplement par :

- . une oligoménorrhée,
- . une hypoplasie des organes génitaux et des seins,
- . une pilosité pubienne peu abondante.

La stérilité en est la conséquence habituelle. Ces femmes restent d'ailleurs souvent célibataires. Celles qui se marient n'ont pas d'enfants ou bien leur grossesse se termine par une fausse-couche (BOATWRIGHT, WOLFRAM et coll.)

Cependant, l'insuffisance génitale et la stérilité ne sont pas des éléments obligatoires.

Quelques-unes ont mené à bien une ou plusieurs grossesses.

- Chez les hommes : l'hypogénitalisme qui paraît plus constant se manifeste souvent assez tardivement.

La libido, la possibilité d'érections semblent conservées pendant quelques années.

Cependant, chez la plupart, les organes génitaux externes sont peu développés, la verge petite, les testicules infantiles, la pilosité pubienne rare, parfois de type féminin.

Au point de vue biologique, l'élimination des 17 céto-stéroïdes est franchement abaissée, souvent inférieure à 6 mg par 24 heures. Mais il s'agit là de chiffres de stéroïdes globaux surrénaliens et testiculaires.

Les gonadotrophines urinaires sont normales ou élevées. Associée à un taux de 17 céto-stéroïdes bas, cette élévation traduit une insuffisance gonadique primitive et non secondaire à un hypopituitarisme (COHEN et SCHELLEY).

- Le diabète :

Le diabète et les troubles de la glyco-régulation sont retrouvés dans les observations de syndrome de Werner, avec une fréquence telle qu'il ne peut s'agir d'une simple coïncidence.

Ce diabète du syndrome de Werner est en lui-même un diabète peu grave, non acido-cétosique et en général facile à équilibrer.

Par contre, son retentissement vasculaire semble des plus fâcheux chez un organisme particulièrement menacé par la survenue d'une artériosclérose.

- Thyroïde :

Un dysfonctionnement thyroïdien en plus ou en moins a été parfois signalé au cours du syndrome de Werner.

- L'hyperthyroïdie est cependant fort discutable : simplement peut-on l'évoquer par un de ses signes, l'exophtalmie par exemple, et encore il resterait à prouver qu'il s'agit d'une exophtalmie et non d'une simple protrusion oculaire.

- L'hypothyroïdie semble, par contre, plus réelle. Cependant l'appréciation clinique en est difficile ; on ne peut que se fier à l'impression des observateurs ; le seul examen biologique pratiqué est là encore le métabolisme de base qui a été observé abaissé à plusieurs reprises par différents auteurs, et en particulier par BOWMAN et CLARK.

Lorsqu'on a pu pratiquer les dosages hormonaux dans le sang (iode protéique par exemple), ceux-ci se sont révélés normaux.

- Parathyroïdès :

On s'est toujours attaché à la recherche d'un dysfonctionnement parathyroïdien possible en raison de l'ostéoporose prononcée, de la peau sclérodermiforme et de l'existence d'une cataracte.

Les modifications biologiques en faveur d'une hyperparathyroïdie sont beaucoup plus fréquemment notées.

- l'hypercalcémie en particulier est fréquente,

- cependant, les recherches anatomiques n'ont jamais pu confirmer l'existence d'adénome parathyroïdien.

Aussi bien, s'agit-il là plutôt, sans doute, d'un hyperparathyroïdisme secondaire.

- Surrénales :

Là encore, aucun signe clinique n'est démonstratif d'un hypo ou d'un hyperfonctionnement.

Ce sont les résultats du laboratoire qui peuvent faire évoquer un déficit cortico-surrénalien, en particulier le taux des 17 céto-stéroïdes urinaires et des 17 hydroxy-stéroïdes par 24 heures.

- Hypophyse :

Nous venons d'évoquer un éventuel hypopituitarisme, affirmé par certains, nié par d'autres.

L'acromicrie de certains sujets a pu certes faire évoquer une insuffisance hypophysaire par opposition à l'acromégalie. Mais la selle turcique est radiologiquement normale et l'étude histologique de la glande n'a jamais mis en évidence d'anomalies cellulaires démonstratives (VALERO et GELLEI, PERLOFF et PHELPS).

INCIDENCES NEOPLASIQUES.

De nombreuses publications mettent l'accent sur la fréquence particulière au cours du syndrome de Werner de la survenue d'une néoplasie.

En fait, il ne faut pas s'exagérer cette incidence : sur 113 observations, nous trouvons 6 fois seulement une affection maligne au cours de l'évolution.

En résumé, chez tout malade porteur d'un tel syndrome, on se devra de rechercher une éventuelle tumeur maligne, mais cette recherche sera à coup sûr beaucoup plus souvent négative qu'on l'avait pensé tout d'abord.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES.

- Examens radiologiques :

L'aspect radiologique du squelette dans le syndrome de Werner est assez caractéristique : dans la plupart des observations, on signale des images sensiblement identiques.

On peut accorder une originalité radiologique certaine au syndrome de Werner avec :

- ostéoporose régionale,
- calcifications artérielles,
- calcifications des parties molles.

L'hyperostose frontale interne doit être systématiquement recherchée.

- Examens de laboratoire :

Le laboratoire a été maintes fois mis à contribution chez les malades présentant un syndrome de Werner afin de mettre en évidence d'éventuelles anomalies qui pourraient par exemple éclairer le diagnostic étiologique.

Disons d'emblée que les renseignements obtenus ici ont un intérêt assez mince.

Dans le sang circulant, on n'a jamais mis en évidence d'anomalies qualitatives ou quantitatives de la numération globulaire, ni de la formule sanguine.

Les taux d'urée sont normaux.

Par contre, on sait l'intérêt qui s'attache à la glycémie :

- parfois franchement élevée dans les cas de diabète,
- parfois normale, mais se révélant au cours d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée dans les limites "pré-diabétiques".

Par contre, le calcium subit des variations intéressantes :

Souvent, la calcémie se chiffre au-dessus du taux normal de 100 mg par litre, avec quelquefois des chiffres franchement élevés : 123 mg, 130 mg (OPPENHEIT et KUGEL) et même 142 mg (MARCHIONINI et LUX).

Si l'on peut parler d'hypercalcémie assez fréquente, par contre, les variations de la phosphorémie sont beaucoup moins significatives.

L'électrophorèse des protides n'a jamais révélé d'anomalies qualitatives ni quantitatives.

Les réactions spécifiques de Bordet-Wasserman ont toujours été négatives.

- Etude chromosomique :

Dès 1960, avec les progrès des cultures chromosomiques, on s'est attaché à rechercher une éventuelle anomalie du caryotype dans le syndrome de Werner. On pouvait penser, en effet, trouver une aberration dans cette dysplasie hérédofamiliale.

En fait les différentes études ont confirmé l'aspect strictement normal tant sur le plan qualitatif que quantitatif du caryotype.

LES MANIFESTATIONS CARDIO-VASCULAIRES.

=====

En colligeant 100 cas de syndrome de Werner, on s'aperçoit que c'est surtout depuis 1930 que les auteurs ont détaillé les lésions cardio-vasculaires. Dans ces 100 cas une atteinte cardio-vasculaire est signalée trente-neuf fois.

Souvent, c'est 5 à 10 ans après le début de la cataracte qu'elle devient évidente. L'âge moyen des patients lors de sa constatation est de 38, 39 ans. Vingt-huit malades ont entre 31 et 50 ans.

L'ARTERIOSCLEROSE.

L'artériosclérose précoce est un élément fréquent et important du syndrome de Werner.

Déjà signalé par WERNER chez un de ses malades âgé de 36 ans, elle est souvent évidente cliniquement.

- les artères périphériques (radiales, temporales) sont parfois dures, rigides ;

- les pulsations des artères pédieuses et tibiales postérieures sont souvent mal perçues. L'indice oscillométrique est diminué ;

- les douleurs angineuses sont signalées par plusieurs auteurs (RUD, PERLOFF et PHELPS).

- l'hypertension artérielle est fréquente, habituellement associée à un souffle systolique de base du à un rétrécissement aortique athéromateux (KNAP, IRWIN et WARD) ;

- VALERO et GELLEI signalent le décès d'un malade de 39 ans dans un tableau d'insuffisance rénale avec hypertension artérielle.

Chez ces malades lorsque la cataracte permet l'examen, on note au fond de l'oeil, une sclérose plus ou moins prononcée des artères rétiniennes.

A l'électrocardiogramme, on trouve le plus souvent des signes d'hypertrophie et de surcharge du ventricule gauche.

Parfois, il existe des signes d'ischémie myocardique ou même d'infarctus

Les radiographies montrent des calcifications sur le trajet des artères des membres, particulièrement aux pieds où l'on distingue fréquemment la pédieuse et même les artères interosseuses.

Mais, c'est surtout l'aorte thoracique qui est déroulée, calcifiée, en plaques ou de façon continue.

L'artériosclérose précoce aggrave beaucoup l'évolution du syndrome de Werner.

Elle assombrit le pronostic vital. Les malades sont menacés d'accidents coronariens, de complications rénales, oculaires, cardiaques, de leur hypertension artérielle.

Elle assombrit aussi le pronostic fonctionnel. Il est probable qu'elle n'est pas à l'origine des ulcères qui apparaissent en général avant les manifestations cliniques et radiologiques de l'artériosclérose. Mais il est certain qu'elle en est un facteur aggravant.

Il y a peu d'observations renseignant sur le devenir des malades atteints de syndrome de Werner.

L'observation d'OSTENJO à cet égard est intéressante. Cet auteur revoit en 1953 le malade publié par KNAP en 1945. L'évolutivité de l'artériosclérose est frappante. L'état cardio-vasculaire s'est considérablement aggravé. La tension artérielle est à 22/10. Il existe un souffle systolique de base intense. Les radiographies montrent une aorte thoracique calcifiée. Des ulcères de jambes extensifs sont apparus ; ils n'ont aucune tendance à la guérison et font du malade un grabataire.

OSTENJO pense que l'artériosclérose est responsable en grande partie de ces ulcérations. C'est très probable à ce stade évolué.

Enfin, les lésions vasculaires diffuses témoignent de l'atteinte du mésoderme. Le syndrome de Werner ne peut donc s'expliquer comme une dysplasie intéressant uniquement l'ectoderme.

LES ATTEINTES VALVULAIRES.

Vingt-trois fois un souffle est signalé, mais treize fois seulement les caractères cliniques sont suffisamment explicites pour être rapportés à une atteinte aortique ou mitrale.

On ne retrouve pas de maladie rhumatismale ou d'affection streptococcique susceptible d'être à l'origine de ces lésions valvulaires, sauf dans un cas où un rhumatisme articulaire aigu est signalé à l'âge de 10 ans. Aucun cas d'endocardite infectieuse n'est rapporté.

Les signes fonctionnels sont toujours très discrets, mais ces sujets mènent presque tous une vie très ralentie, ne faisant presque aucun effort physique. Chez un malade de 47 ans, cependant, la clinique est dominée par des signes d'insuffisance cardiaque globale associée à un angor rebelle au traitement.

Les altérations valvulaires touchent avant tout l'appareil aortique. Elles déterminent un rétrécissement orificiel pur le plus souvent. Mais dans certaines observations le rétrécissement aortique est associé à une insuffisance mitrale et à un infarctus du myocarde ou à une insuffisance mitrale et à une insuffisance aortique. Radiologiquement, le cœur est le plus souvent de volume normal ou modérément augmenté. A l'électrocardiogramme, l'hypertrophie ventriculaire gauche n'est signalé que trois fois. Les calcifications orificielles aortiques ont été notées dans trois cas.

Le cas d'insuffisance aortique pure chez un malade ayant eu un rhumatisme articulaire aigu à l'âge de 10 ans ne peut être retenu dans le cadre des manifestations cardiovasculaire du syndrome de Verner.

L'atteinte isolée de la valvule mitrale n'existe que trois fois. Toujours minime, elle semble n'avoir entraîné aucune complication. Aucun cas de rétrécissement mitral n'est rapporté.

Chez 10 autres malades, on ne peut préciser le siège de l'atteinte valvulaire. Un souffle systolique est mentionné : souffle siégeant à l'apex, irradiant quelquefois faiblement dans l'aisselle, d'intensité modérée, associée à des signes électriques d'hypertrophie ventriculaire gauche ou à des calcifications de valves mitrales ou aortiques.

Dans 23 cas avec atteinte valvulaire, on relève 6 décès : quatre fois secondaire à un infarctus du myocarde, deux fois lié à un cancer.

LES ATTEINTES ARTERIELLES.

Sur 100 cas, trente-cinq fois existent des lésions athéromateuses souvent calcifiées, touchant avant tout les artères coronaires et les artères de jambes.

Dix malades ont une atteinte coronarienne qui se signale sept fois par des douleurs sténocardiques assez caractéristiques. Cinq fois l'électrocardiogramme objective soit une ischémie-lésion, soit une nécrose. Six fois des calcifications coronaires sont observées.

Sur 10 patients, quatre fois un infarctus du myocarde a entraîné la mort ; un autre malade ayant eu un infarctus antérieur est décédé d'insuffisance surrénale.

Les lésions anatomiques chez ces 5 malades sont semblables à celles observées habituellement en cas de nécrose myocardique.

L'athérome frappe de façon diffuse les artères coronaires, associant rétrécissement et occlusion complète.

L'atteinte coronaire ne semble pas particulièrement fréquente, au contraire des lésions oblitérante athéromateuses des artères des membres.

Celles-ci sont notées dans 33 cas. Dix-neuf fois, existent des calcifications artérielles souvent très étendues touchant plusieurs segments artériels. Treize fois, un diabète est associé. Les signes cliniques sont souvent pauvres et la baisse de l'indice oscillométrique modérée. Cependant, dans 4 cas, l'importance des douleurs ou de l'ischémie des membres inférieurs a nécessité l'amputation ; des 2 jambes, des orteils, d'une jambe.

Il n'y a pas de relation nette entre les signes objectifs d'oblitération artérielle et l'existence, la topographie ou l'évolution des ulcères de jambes, si fréquemment observés. Les artères principales de jambe sont même normales dans plusieurs cas, mais ceci n'exclue pas des lésions oblitérantes des artérioles. En effet, les examens histologiques mettent en évidence l'importance et la diffusion de l'athérosclérose touchant non seulement les fémorales ou d'autres artères de calibre important, mais surtout les petites artères de jambe.

D'autres artères sont le siège de modifications identiques : oblitération totale, rétrécissement ou simple perte de la souplesse normale.

Ainsi, on a signalé l'atteinte des artères carotidiennes, spléniques, oesophagiennes, cérébrales.

Chez un malade âgé de 39 ans, l'occlusion totale de l'artère rénale droite avec néphropathie hyperazotémique et hypertensive responsable d'une insuffisance ventriculaire gauche mortelle est signalée.

L'aorte n'échappe pas à cette atteinte : onze fois existent des calcifications de l'aorte thoracique, souvent limitée à la crosse, et les sont quelquefois étendues à toute l'aorte thoracique ; deux fois des calcifications siègent sur l'aorte abdominale.

HYPERTENSION ARTERIELLE.

Elle est rarement observée : 4 fois seulement sur 100. Une fois, il s'agit d'une hypertension artérielle secondaire à une sténose rénale, trois fois d'une hypertension artérielle essentielle associée chaque fois à une athérosclérose diffuse et deux fois à un diabète.

ANATO O-PATHOLOGIE.

Les auteurs qui ont pu pratiquer des nécropsies sont frappés de l'importance de l'artériosclérose ;

- OPPENHEIM et KUGEL,
- BOWMAN et CLARK,
- PERLOFF et PHELPS décrivent des calcifications de valvules aortiques avec rétrécissement de la lumière des ostium coronariens, des plaques d'athéromes sur les artères coronaires, une calcification des parois aortiques et de celles des gros vaisseaux ;
- BOYD et GRANT,
- VALERO et GELLEI trouvent d'importantes plaques fibreuses et athéromateuses sur l'aorte. Histologiquement, les artérioles du parenchyme rénal ont une lumière rétrécie avec hypertrophie de la media et de l'intima.

Les vérifications anatomiques ont montré :

- trois fois des calcifications des valves mitrales et aortiques ;
- une fois un petit coeur avec une grande valve mitrale épaissie ;
- une fois des calcifications des valves mitrales ;
- une fois des calcifications du sinus de Valsalva et des 3 valves aortiques avec une hypertrophie biventriculaire.

Il est frappant de voir l'importance du processus calcifiant responsable de l'atteinte valvulaire.

COMMENTAIRES SUR NOTRE OBSERVATION.
=====

Si nous comparons les principaux signes cliniques et biologiques retrouvés chez notre malade, nous constatons que :

1°) L'aspect de Madame L... est assez typique avec sa petite taille, sa silhouette dysharmonieuse.

2°) Les modifications cutanées avec l'aspect sclérodermique de la peau, les callosités se retrouvent dans la majorité des observations.

3°) La cataracte dans notre observation est unilatérale, ce qui est plus rare dans le Syndrome de Werner où la bilatéralité est la règle.

4°) Les troubles endocriniens constatés dans la Progéria sont retrouvés avec :

- a) une aménorrhée
- b) un diabète
- c) une insuffisance surrénale.

Toutes ces manifestations sont suffisantes pour que le diagnostic de Syndrome de Werner posé chez notre malade ne se discute pas.

A) L'existence d'un athérome diffus chez notre malade est certain : les calcifications de l'aorte thoracique chez une femme de 46 ans en témoignent, et, on peut y voir le rôle joué par le Syndrome de Werner. On sait en effet, la fréquence avec laquelle des lésions anatomiques athéromateuses y sont retrouvées.

B) Cette fréquence de l'artériosclérose dans le Syndrome de Werner explique que beaucoup d'observations retrouvent l'existence d'angor ou d'infarctus du myocarde comme chez notre malade.

Sur 100 cas de Progéria, on trouve, en effet, 35 fois des lésions athéromateuses souvent calcifiées, touchant les artères périphériques mais également les artères coronaires.

C) Par contre, notre malade n'a pas d'artérite : les pouls périphériques sont bien perçus et l'examen oscillographique est normal.

D) Dans toutes les observations avec atteinte valvulaire, sans aucuns antécédents rhumatismaux ce sont presque toujours les valves mitro-aortiques qui sont atteintes. Le plus souvent, il s'agit d'un rétrécissement aortique ou d'une insuffisance mitrale. L'atteinte isolée de la valve mitrale est très rare. Certaines observations notent comme chez notre malade une atteinte mitro-aortique et un infarctus du myocarde.

Malgré les antécédents rhumatismaux de notre malade, on peut donc se demander si les lésions valvulaires se seraient constituées, si notre malade n'avait pas un Syndrome de Werner, vue la relative fréquence avec laquelle on y trouve une telle atteinte.

Au total : si les manifestations complètes du Syndrome de Werner ne sont pas toutes retrouvées chez notre malade, elles n'en sont pas moins suffisamment probantes, pour que le diagnostic ne se discute pas.

Malgré les antécédents rhumatismaux de notre malade, il n'est pas possible d'éliminer le rôle de la Progéria dans l'atteinte des valves mitro-aortiques.

Enfin, la survenue d'un infarctus du myocarde chez une valvulaire n'est quand même pas d'une grande fréquence et permet de souligner le rôle de la Progéria par son caractère athérogène.

LIMITES NOSOLOGIQUES DU SYNDROME DE WERNER.

=====

Poser le diagnostic de Syndrome de Werner est facile quand on est en présence d'une symptomatologie complète : atrophie cutanée, cataracte, canitie, troubles endocriniens... et s'il existe, en plus, une notion hérédo-familiale.

C'est un diagnostic essentiellement clinique.

Cependant, certaines réserves doivent être faites à la facilité de ce diagnostic :

- il peut s'agir de formes frustres, limitées à un ou deux signes : cataracte ou canitie habituellement :

- . si elles surviennent dans un contexte familial, dans la fratrie ou chez les ascendants d'un malade atteint de Syndrome de Werner, au complet, le diagnostic est encore facile,

- . par contre, s'il s'agit de formes absolument isolées comme dans les observations rapportées par JABLONSKA, le problème est beaucoup plus ardu.

- Même si toute la symptomatologie est au complet, encore faut-il y penser. THANNHAUSER lui-même reconnaît avec modestie pas avoir porté d'emblée le diagnostic chez sa première malade, car il ne savait pas alors qu'un tel Syndrome avait été décrit.

Actuellement, cependant, avec le nombre croissant d'observations rapportées, le Syndrome de Werner est beaucoup mieux individualisé :

- il a été séparé nettement de la sclérodermie ;

- il est classé dans le groupe des atrophies cutanées congénitales et nous n'envisageons que le diagnostic avec :

- 1°) la Sclérodermie,

- 2°) le Progeria de l'enfant

- 3°) le Syndrome de Thomson

- 4°) le Syndrome de Rothmund

- sa cataracte fait partie du groupe des cataractes syndermatotiques.

LE SYNDROME DE WERNER ET LA SCLERODERMIE.

=====

Celle-ci s'oppose presque point par point au syndrome de Werner :

1°) Ce n'est pas une maladie familiale ;

2°) au point de vue topographique, les manifestations cutanées prédominent aux extrémités des membres supérieurs, mais intéressent le visage et s'étendent aussi sur tout le corps, cuirassant aussi le thorax ;

3°) cliniquement, il s'agit d'une sclérose de la peau qui est pigmentée, épaissie, difficile à plisser, adhérente aux plans profonds; L'installation de cette sclérose est précédé de signes inflammatoires ;

4°) histologiquement, il existe un épaississement et une hyalinisation du collagène dermique succédant à des infiltrats périvasculaires abondants ;

5°) l'amyotrophie est diffuse intéressant non seulement les muscles des membres, mais aussi ceux du tronc et en particulier les muscles respiratoires ;

6°) il existe des troubles vaso-moteurs importants, du type syndrome de Raynaud et une sclérodactylie ;

7°) il n'y a ni ulcères de jambe, ni callosités hyperkératosiques ;

8°) les manifestations viscérales sont ici bien particulières :

- . Atteinte pulmonaire avec fibrose caractérisée par une diminution du coefficient de diffusion alvéolo-capillaire,
- . atteinte digestive, surtout oesophagienne avec dysphagie,
- . pas de troubles laryngés ;

9°) enfin, il n'existe pas d'artériosclérose précoce.

LE SYNDROME DE WERNER

ET LES ATROPHIES CUTANÉES CONGÉNITALES.

Le Syndrome de Werner, polydysplasie familiale avec atrophie pseudo-sclérodermique de la peau, se situe au point de vue nosologique dans le cadre des atrophies cutanées congénitales.

- LES ATROPHIES CUTANÉES PURES :

Progéria de l'enfant, type Hutchinson-Gilford :

Cette affection a été décrite en 1904, simultanément par HUTCHINSON et GILFORD. VARIOT et PIRONNEAU, en 1910, en rapportent une nouvelle observation sous le titre de "nanisme sénile".

Certes, la progéria de l'enfant présente des caractères communs avec le Syndrome de Werner :

- ces sujets sont petits et rabougris, mais ici on peut même parler de nanisme ;
- ils ont aussi un tronc relativement adipeux contrastant avec des membres grêles ;
- l'atrophie de la peau prédomine ici aussi aux extrémités où elle est tendue et s'accompagne d'une atrophie des muscles et du tissu adipeux ;
- il existe également des déformations articulaires ;
- l'artériosclérose précoce et importante se rencontre dans les deux syndromes ;

Cependant, certaines nuances permettent de les différencier :

- l'alopécie diffuse est complète. Or, le syndrome de Werner si l'on peut voir une alopécie diffuse, elle est toujours discrète et incomplète. C'est dans la canitie qui est rencontrée le plus souvent.

- l'atrophie est plus prononcée que dans le syndrome de Werner. La peau au niveau des mains et des pieds n'a pas l'aspect scléro-dermique et si elle est tendue elle n'adhère pas aussi intimement aux plans profonds;

mais surtout :

- la notion de survenue familiale fait défaut dans le syndrome d'Hutchinson-Gilford ;

- il n'y a pas d'ulcères des membres inférieurs, ni de callosités hyperkératosiques ;

- il n'y a pas de cataracte ;

- les manifestations sont très précoces apparaissant dès les premiers mois de la vie. Le syndrome de Werner, au contraire, se constitue de 20 à 30 ans.

Citons l'acrogéria de Gottron :

C'est une affection rarissime

- Atrophie cutanée avec état poikilodermique :

1°) - La poikilodermie congénitale de Thomson :

Elle a été décrite en 1936.

Elle est survenue familiale, le cas princeps de THOMSON concerne deux soeurs.

Le syndrome de Thomson se différencie aisément du syndrome de Werner :

- par sa survenue très précoce, dans les premiers mois de la vie ;

- par la topographie différente de ses lésions cutanées qui siègent surtout au visage, sont plus discrète aux membres et n'intéressent pas les extrémités ;

- par l'aspect poikilodermique et non sclérodermique ;

- par l'absence d'hyperkératoses et d'ulcères de jambe ;

- par la non-évolutivité ;

- enfin, il n'y a pas de signes associés (pas de canitie, pas de cataracte, pas de troubles endocriniens, pas d'artériosclérose).

2°) - Le syndrome de Rothmund :

Le syndrome de Werner et le syndrome de Rothmund ont certes des points communs qui expliquent la confusion souvent faite dans la littérature :

- leur survenue hérédo-familiale,
- la présence d'une cataracte,
- l'existence de manifestations cutanées,
- l'hypotrophie staturale,
- les troubles endocriniens (hypogonadisme).

OPPENHEIM et KUGEL, et surtout THANNHAUSER ont attiré l'attention sur les éléments différentiels :

- les premières manifestations du syndrome de Rothmund apparaissent dans les premiers mois de la vie, alors que le syndrome de Werner se constitue habituellement entre 20 et 30 ans ;

- les lésions cutanées n'ont pas la même topographie, ici elles prédominent au visage et non aux extrémités des membres ;

- leur aspect n'est pas le même : il s'agit d'atrophie poikilodermique sans aucun élément sclérodermique ;

- il n'y a pas d'ulcères, ni de formations hyperkératosiques ;

- l'amyotrophie est très discrète, et non considérable aux membres comme dans le syndrome de Werner ;

- la cataracte est de type endocrinien, mais elle se développe beaucoup plus tôt, entre 3 et 6 ans.

- l'hypotrophie staturale est moins prononcée que dans le syndrome de Werner ;

- la canitie n'existe pas ;

- les troubles des phanères sont mineurs ;

- il n'y a pas d'artériosclérose ni d'ostéoporose.

- enfin, les lésions n'ont pas les caractères d'évolution de celles du syndrome de Werner. Elles sont compatibles avec une vie normale et prolongée comme en témoigne l'observation de SEEFELDER qui revit, en 1935, certains, des malades décrits par ROTHMUND en 1868.

LA CATARACTE DU SYNDROME DE WERNER.

La cataracte du syndrome de Werner entre dans le groupe des cataractes dyndermatotiques. Celle-ci fait elle-même partie du vaste chapitre des cataractes endocriniens.

Le tableau clinique des cataractes syndermatotiques associe des manifestations cutanées ayant habituellement une filiation héréditaire et une symptomatologie endocrinienne plus ou moins évidente.

PROBLEMES ETIOLOGIQUES DU SYNDROME DE WERNER.

=====

Disons d'emblée que cette étiologie est encore inconnue ; nous nous bornerons à faire ici le rappel des différentes hypothèses formulées ; comme dans toute affection dont la cause échappe encore à notre compréhension, ces hypothèses sont fort nombreuses.

On peut cependant les classer en deux paragraphes principaux :

- l'explication endocrinienne,
- l'explication génétique.

Dans le cadre endocrinien, les différentes glandes ont été successivement incriminées :

- l'hypogénitalisme qui est un des signes fréquents du tableau clinique est-il primitif ou secondaire ? Pour certains, il entre dans le cadre d'un hypopituitarisme.

En fait, on ne peut retenir cette étiologie : selle turcique normale, tests de stimulation normaux, hypophyse histologiquement normale chaque fois qu'on a pu pratiquer l'autopsie d'un malade.

- de même, un dysfonctionnement surrénalien n'a jamais pu être démontré.

- la dysthyroïdie est des plus inconstante et a, en général, été considérée comme un signe d'accompagnement éventuel ou comme une complication, mais jamais comme une manifestation primitive.

- l'hyperparathyroïdie par contre, a été beaucoup plus souvent retenue.

L'argument majeur est apporté par les modifications biologiques : hypercalcémie et hypophosphorémie.

C'est avant tout le problème de l'hyperparathyroïdisme secondaire qui se pose. Il s'expliquerait dans le cadre des remaniements osseux importants qui existent assez précocément dans le syndrome de Werner. Ces mêmes altérations pourraient expliquer la survenue de lithiase rénale quelquefois signalée, cette même lithiase pouvant être responsable de troubles du métabolisme du calcium.

Les explications du syndrome par un facteur génétique transmis récessivement semblent plus plausibles. Tout au moins, elles s'appuient au départ sur une certitude : le caractère hérédo-familial du syndrome de Werner. Mais de quels facteurs s'agit-il ? On ne fait ici que reculer le problème et rien n'a pu être prouvé.

- Nous avons vu que les recherches chromosomiques (MOTULSKI, LEARNER, FRACCARO, PETROHELIS, COHEN et SHELLLEY) n'ont donné aucun résultat probant, le caryotype se révélant normal dans les limites de nos possibilités actuelles d'investigation.

- Un facteur enzymatique a été soupçonné. On a pratiqué dans ce sens des chromatographies des acides aminés urinaires, mais là encore, résultats fragmentaires et contradictoires.

- On s'est également efforcé de mettre en évidence la présence ou l'absence éventuelle d'un hypothétique "facteur anti-vieillessement". Ce fameux "anti-aging factor" dont parle longuement par exemple MOTULSKY, SCHULTZ et PRIEST serait certes fort intéressant puisque pouvant expliquer ainsi les mécanismes du vieillissement physiologique ; ce n'est qu'une hypothèse de travail.

En bref, on n'est guère plus avancé que lors de l'invocation par THANNHAUSER, de l'altération des cellules germinales. Il est, en effet, très probable qu'on a à faire à une anomalie transmise par un ou plusieurs gènes, mais la définition de cette anomalie est encore au-delà de nos connaissances.

CONCLUSION.

=====

Nous avons rapporté un nouveau cas de Progeria de l'Adulte ou syndrome de Werner, à propos duquel nous avons fait un rappel des principales caractéristiques de ce syndrome, et, y avons étudié plus particulièrement ses manifestations cardio-vasculaires.

Malformations faciale sous la forme d'un "faciès d'oiseau" cataracte, alopécie, troubles trophiques, caractérisent la Progeria de l'adulte, individualisée par l'auteur allemand JEPNER dans sa Thèse en 1904. Cette affection réalise comme la Progeria de l'enfant de Hutchinson et Gilford, une sénilité prématurée. Mais tandis que chez l'enfant, l'affection se manifeste dès les premiers mois de la vie, la Progeria de l'adulte ne commence que vers la dixième ou quinzième année.

L'évolution en est lentement progressive. La maladie débute après la puberté par l'arrêt de la croissance et l'apparition de modifications cutanées. Quelques années après survient la cataracte. Les ulcérations de la peau sont en général complètes, avec les lésions cardio-vasculaires comme chez notre malade.

En effet, la pléthore lipidique et l'artériosclérose sont responsables d'artérite et de lésions valvulaires.

Cette atteinte valvulaire réalise le plus souvent un rétrécissement aortique orificiel, plus rarement une insuffisance mitrale.

Les artères coronaires sont atteintes avec une relative fréquence expliquant qu'un assez grand nombre d'observations retrouvent un angor ou un infarctus du myocarde comme chez notre malade.

L'âge moyen de la mort se situe aux environs de 50 ans. La cause du décès est très variable ; avant tout infarctus du myocarde, mais aussi insuffisance surrénale aiguë, coma diabétique avec ramollissement cérébral, néphrite chronique avec hypertension artérielle et hyperazotémie.

La fréquence des tumeurs est de l'ordre de 7 %, ce fait paraît digne d'être souligné.

En conclusion, le Syndrome de Werner est une affection rare, familiale et héréditaire, réalisant un vieillissement précoce et évolutif avec scléropoikilodermie, cataracte et nanisme.

Dans ce tableau de sénescence pathologique, dont le diagnostic est avant tout clinique, les manifestations cardio-vasculaires à type d'involution et d'artériosclérose précoce occupent une place de premier plan.

C'est ce que nous avons voulu souligner, dans notre thèse, à propos d'un cas.

P L A N.

=====

I	- <u>LE SYNDROME</u> du syndrome de Werner en général	Page 1.
II	- <u>NOTRE OBSERVATION</u>	Page 3.
III	- <u>RAPPEL DES PRINCIPALES MANIFESTATIONS CLINIQUES DU SYNDROME DE WERNER (en dehors des manifestations cardio-vasculaires)</u>	
	1) Aspect général des malades	Page 6.
	2) Lésions de la peau	Page 6.
	3) Canitie	Page 8.
	4) Manifestations oculaires	Page 9.
	5) Manifestations laryngées	Page 11.
	6) Psychisme	Page 11.
	7) Signes endocriniens :	Page 11.
	- Insuffisance génitale	
	- Diabète	
	- manifestations plus rares	
	8) Incidences néoplasique	Page 14.
	9) Examens complémentaires	Page 14.
IV	- <u>LES MANIFESTATIONS CARDIO-VASCULAIRES</u>	
	1) Artériosclérose	Page 17.
	2) Atteintes valvulaires	Page 18.
	3) Atteintes artérielles	Page 20.
	4) Hypertension artérielle	Page 21.
	5) Anatomico-pathologie des manifestations cardiaques	Page 21.

V	- <u>COMMENTAIRES SUR NOTRE OBSERVATION</u>	Page 23.
VI	- <u>LIMITES NOSOLOGIQUES DU SYNDROME DE WERNER</u>	Page 25.
VII	- <u>PROBLEME DE L'ETIOLOGIE</u>	Page 31.
VIII	- <u>CONCLUSION</u>	Page 33.

BIBLIOGRAPHIE

=====

- 1 - AGATSON (S.A.) & GARTNER (S.).- Precocious cataract and scleroderma
Arch. Ophtal. 21, 492-496, 1939.
- 2 - APERT (E.) & ROBIN (P.).- La progeria.
Presse Méd. 433, 1927.
- 3 - ARNOULD (G.), CORDIER (J.), TRIDON (P.), LAXENAIRE (M.) & PHIRET (M.).- La progeria de l'adulte : syndrome de Werner.
Rev. Oto. Neuro-opht. 38, 1966
- 4 - BAKER (B.J.).- Syndrome von Werner,
Ophtalmologica, 109, 230, 1954.
- 5 - BAZEX (A.) & DUPRE (A.).- "Acrogeria" type Grotton. Place de l'"Acrogéria" dans le cadre des atrophies cutanées congénitales.
Ann. Derm. 82, 604-624, 1955.
- 6 - COATWRIGHT (H.), WHEELER (C.E.). & CALEY (E.P.).- Werner's syndrome.
Arch. Int. Méd. 90, 243-249, 1952.
- 7 - BOYO (M.W.J.) & GRANT (A.P.).- Werner's syndrom (Progeria of the adult). Further pathological and biochemical observations.
Brit. M.J. 2, 920-925, 1959.
- 8 - BRINK (A.J.) & FINDLAY (G.H.).- Werner's syndrome Nlarating atrophodermia, cataract and primatory semility.
Report of a case.
South Adrican M.J., 24, 318-321, 1950.
- 9 - BRODAY (A.) & RUPPER (J.Jr.).- Werner's syndrome
Arch. Dermat. and Syph., 69, 243-244, 1954.
- 10 - CHAPUIS (J.L.).- La progeria et ses lésions cutanées.
Thèse Paris, 1947.
- 11 - DEUCHAR (D.C.).- Werner's syndrome.
Proc. Roy. Soc. Med., 49, 316-317, 1956.

- 12 - DI MATTEO (J.), CANLORBE (P.), BERKMAN (M.), AUDOIN (J.) & BOUSQUET (O.).- Syndrome de Werner ou Progeria de l'adulte - Manifestations cardio-vasculaires Bull et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris 118, N° 5 477-490, 1967.
- 13 - ELLISON (D.J.) & PUGH (D.W.).- Werner's syndrome. Brit. M.J., 2, 237-239, 1955.
- 14 - FREDRIZZI (G.).- Sub morbo di Werner. Studio clinico Atti. Soc. optal. Lombarda, 11, 276-288, 1956.
- 15 - FORCE (B.R.) & POWELL (L.F.).- Progeria in the adult (Werner's syndrome). U.S. Armed Forces, M.J. 1, 578-582, 1950.
- 16 - FRACCARO (M.), BOTT (M.G.) & CLAVERT (H.T.).- Chromosomes in Werner's syndrome. The Lancet, 1, 536, 1962.
- 17 - GILFORD (H.).- Progeria : a form of senilism. Pratitioner, 73, 188, 1904.
- 18 - GROTTON (H.).- Familiara Acrogenia. Arch. Dermat., U. Syph. 181, 1940.
- 19 - GRANT (A.P.).- Werner's syndrom. Ulster M.J., 26, 65-70, 1957.
- 20 - GUERRA (F.H.) & HERNANDEZ (J.J.).-Presantacion en tres hermanos de un sindrome de Werner. Arch. Soc. Ophtal. Hispano-Am., 18, 285-296 1958.
- 21 - HERSTONE (S.T.) & BOWER (J.).- Werner's syndrom. Am. J; Roentgenol., 51, 639-643, 1944.
- 22 - IRVIN (G.N.) & WARD (P.B.).- Werner's syndrome : report of two cases. AM; J. Med., 15, 266-271, 1953.
- 23 - KLEEBOERG (J.).- Werner's syndrome. Acta Med. Orient. (Tel-Aviv) VIII, 145-146 1949.
- 24 - LAPIERRE (S.).- Syndrome de Werner. Arch. Belg. Derm. & Syph. 9, 315-322, 1953.
- 25 - LAUGIER (P.) & BULTE (C.).- Progeria : syndrome de Werner Bull. Soc. Franç. Dermat. & Syph. 71, 329-330, 1964.
- 26 - LIEVRE (J.A.), CAMUS (J.P.) & BERNADES (F.).- Progeria. Soc. Med. Hôp. Paris 114, 255-262, 1963.

- 27 - LOUV (A.).- ROTHMUND, Werner's syndrome.
Acta Med. Scand., 333-346, 1945.
- 28 - MATRAS (A.) & KOHLER (J.).- Ein Beitrag Zum Werner syndrom.
Wien. Med. Wchschr. 106, 437-441, 1956.
- 29 - MULLER (L.) & ANDERSON (B.).- Werner's syndrome.
Acta Med. Scand. 283, 1-17 (suppl.) 1953
- 30 - OPPENHEIMER (B.S.) & HUGEL (V.H.).- Werner's syndrome.
Report of the first necropsy and of findings
in new case.
Am. J. G. Sci. 202, 629-642, 1941
- 31 - REED (R.), SEVILLE (R.H.) & TATTERSALL.- Werner's syndrome.
Brit. J. Dermat., 65, 165-176, 1953.
- 32 - SARRAT (G.).- Syndrome de Werner.
Bull. Soc. Franç. Dermat. & Syph. 68,
207-208, 1956.
- 33 - SEZARY (A.), FAVORY (A.) & MAROU(H.).- Syndrome tardif
de sclérodémie avec cataracte associée à
des troubles endocriniens.
Bull & Mem. Soc. Med. Hôp., PARIS, XLVI,
358, 1930.
- 34 - TANNHAUSER (S.J.).- Werner's syndrome and Rothmund's
syndrome. Two types of closely related
heredo-familial atrophic dermatosis with
juvenile cataract and endocrine features.
Ann. Int. Med., 23, 559-629, 1945.
- 35 - TEULIERES (J.) & CHABOT (J.).- A propos d'un cas de
maladie de Werner.
Bull. Soc. ophtalm. Franç., 4, 201-203, 1950.
- 36 - TOURAINE (A.).- Les états héréditaires d'atrophie cuta-
née avec sénescence prématurée.
Ann. Derm., 79, 446-451, 1952.
- 37 - TOURAINE (A.).- Syndrome de Werner et de Rothmund.
Encyclopédie Méd. Chir. Dermatologie, 3, 12,
097.
- 38 - WERNER (O.).- Katarakt in Verbindung mit Sklerodermie.
Thesis Kiel, 1904.
- 39 - WILLIAMS (D.L.).- Werner's syndrome.
Proc. Roy. Soc. Med., 42, 572-573, 1949.
- 40 - ZAUN (H.).- Zurkenntnis der Werner syndrom.
Med. Welt. 51, 2725-2727, 1962

Vu, le Président de Thèse,

Vu, le Doyen

Monsieur le Professeur HATT, P.Y.

Monsieur le Professeur BEAUMONT, J.L.

Vu, le Recteur

